



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 459 890 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **91401372.7**

(22) Date de dépôt : **29.05.91**

(51) Int. Cl.⁵ : **A61K 7/06, A61K 31/505, C07D 239/34, C07D 239/38, C07D 239/42, C07D 239/46, C07D 239/48, C07D 498/04**

(30) Priorité : **30.05.90 FR 9006693**

(43) Date de publication de la demande :
04.12.91 Bulletin 91/49

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE

(71) Demandeur : **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris (FR)

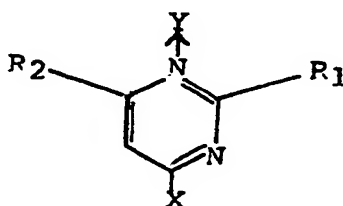
(72) Inventeur : **Dufetel, Didier**
Décédé (FR)
Inventeur : **Estradier, Françoise**
4, rue Nobel
F-75018 Paris (FR)
Inventeur : **Hocquaux, Michel**
70, rue du Rendez-vous
F-75012 Paris (FR)

(74) Mandataire : **Casalonga, Axel et al**
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Morassistrasse 8
W-8000 München 5 (DE)

(54) Composition destinée à être utilisée pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant des dérivés d'alkyl-2 amino-4 (ou dialkyl-2,4) pyrimidine oxyde-3 et nouveaux composés dérivés d'alkyl-2 amino-4 pyrimidine oxyde-3.

(57) Composition destinée à être utilisée pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant des dérivés d'alkyl-2 amino-4 (ou dialkyl-2,4) pyrimidine oxyde-3 et nouveaux composés dérivés d'alkyl-2 amino-4 pyrimidine oxyde-3.

Composition pharmaceutique ou cosmétique destinée à être utilisée en application tonique pour freiner la chute des cheveux et pour induire ou stimuler leur croissance, contenant au moins un composé de formule :



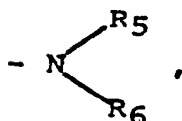
(I)

où :

R₁ désigne H, alkyle en C₁-C₈ ;

R₂ désigne alkyle en C₁-C₈, NHR₃ où R₃ désigne H, -COOR₄ où R₄ désigne alkyle en C₁-C₄ ;

X désigne



-OR₉ ou -SR₁₀ ;

R₅ et R₆ désignent H, alkyle en C₁-C₁₂, éventuellement substitué, alcényle en C₂-C₁₂, cycloalkyle en C₃-C₁₀, aralkyle ou aryle ou forment avec N un hétérocycle saturé ou insaturé ;

R₉ désigne alkyle en C₁-C₁₂, éventuellement substitué, alcényle en C₂-C₁₂, cycloalkyle en C₃-C₁₀, aralkyle en C₇-C₁₂, phényle éventuellement substitué ;

R₁₀ est identique à R₉ ;

Y désigne O ou OSO₃⁻ ;

EP 0 459 890 A1

ainsi que ses sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne des compositions destinées à être utilisées, notamment en application topique, pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant des dérivés d'alkyl-2 amino-4 (ou dialkyl-2,4) pyrimidine oxyde-3, ainsi que des nouveaux dérivés d'alkyl-2 amino-4 pyrimidine oxyde-3 utilisés dans ces compositions.

On connaît déjà, dans l'état de la technique, le diamino-2, 4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour ses propriétés d'agent anti-hypertenseur, mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante et de l'alopecie.

La demanderesse a découvert de nouvelles compositions pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux, utilisées notamment en application topique, contenant une famille particulière de composés dérivés d'alkyl-2 amino-4 pyrimidine oxyde-3 ou de dialkyl-2,4 pyrimidine oxyde-3.

Les composés retenus par la demanderesse sont efficaces pour la repousse des cheveux et notamment pour induire et stimuler leur croissance et freiner leur chute, et contrairement au Minoxidil, présentent une activité anti-hypertensive sensiblement nulle ou plus faible.

De plus, ces composés présentent des solubilités dans des milieux habituellement utilisés en cosmétique et en pharmacie, nettement supérieures à celles du Minoxidil.

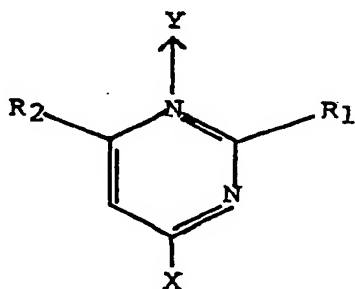
L'invention a donc pour objet de nouvelles compositions destinées au traitement et à la prévention de la chute des cheveux, contenant des composés particuliers dérivés d'alkyl-2 amino-4 (ou dialkyl-2,4) pyrimidine oxyde-3.

L'invention a également pour objet de nouveaux dérivés d'alkyl-2 amino-4 pyrimidine oxyde-3 utilisés dans ces compositions.

Un autre objet concerne l'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les compositions conformes à l'invention sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule suivante :



(I)

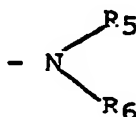
dans laquelle :

R₁ désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈;

R₂ désigne un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈, un groupement -NRH₃ dans lequel R₃ désigne un atome d'hydrogène ou le groupe -COOR₄ où R₄ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄;

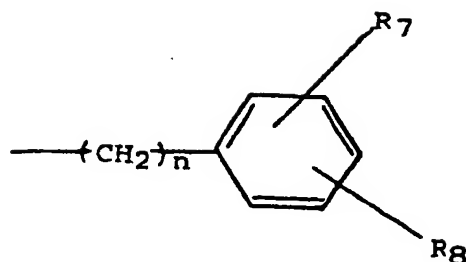
X désigne :

i) un groupement



dans lequel :

R₅ et R₆, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un groupe cycloalkyle en C₃-C₁₀ ou bien encore un groupe aryle ou aralkyle répondant à la formule :



où

n vaut 0 à 4;

R_7 et/ou R_8 , indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou alcoxy inférieur en C_1-C_8 ou un radical trifluorométhyle;

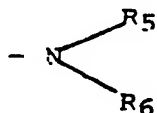
R_5 et R_6 peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle saturé ou insaturé choisi parmi les groupes suivants : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydropyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, alkyl-4 pipérazino, morpholino, thiamorpholino;

(ii) un groupement $-OR_9$, dans lequel R_9 désigne un radical alkyle en C_1-C_{12} , linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical alcényle en C_2-C_{12} , un radical cycloalkyle en C_3-C_{10} , un radical aralkyle en C_7-C_{12} , un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un radical alkyle en C_1-C_8 , un radical alcoxy en C_1-C_8 , un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle;

(iii) un groupement $-SR_{10}$, dans lequel R_{10} a la même signification que le radical R_9 défini précédemment;

Y désigne un atome d'oxygène ou un groupement $-OSO_3^-$.

Parmi les composés de formule générale (I), selon la présente invention, dans laquelle X désigne un groupement



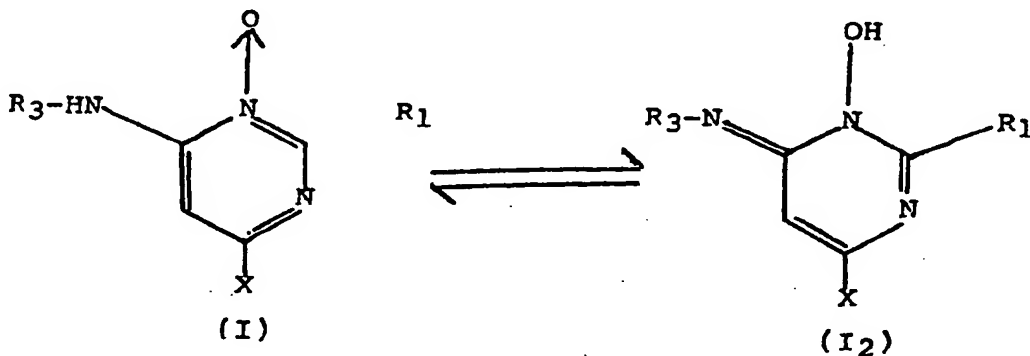
les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels :

- R_2 désigne un radical méthyle et X désigne le groupe pipéridino; ou bien
- R_2 désigne un groupement $-NHR_3$, dans lequel R_3 a la signification mentionnée dans la définition de la formule (I), et X désigne l'un des groupes amino suivants : diméthylamino, diéthylamino, *n*-butylamino, pipéridino, morpholino, méthyl-4 pipérazino, benzylamino ou anilino.

Parmi les composés de formule générale (I), selon la présente invention, dans laquelle X désigne le groupement $-OR_9$, les composés particulièrement préférés sont choisis parmi ceux pour lesquels :

- R_2 désigne un radical méthyle et X désigne le groupe éthoxy; ou bien
- R_2 désigne le groupement $-NHR_3$, dans lequel R_3 a la signification indiquée dans la formule (I) et X désigne les groupes alcoxy suivants : éthoxy, butoxy, méthyl-*t*-éthoxy et diméthyl-2,4 phényloxy.

Lorsque Y désigne un atome d'oxygène et R_2 désigne le groupement $-NHR_3$, les composés de formule (I) existent sous deux formes tautomères, suivant l'équilibre ci-dessous :



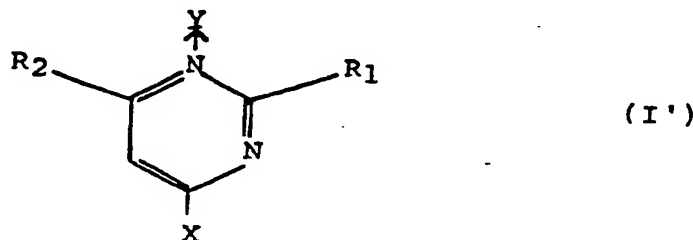
Selon la nature du milieu, l'une des formes peut être prépondérante par rapport à l'autre.

Les composés de formule (I), conformes à la présente invention, peuvent être transformés en leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, tels que les sels des acides sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthane sulfonique, picrique, lactique, etc...

Parmi les composés de formule générale (I), un certain nombre de composés sont connus en eux-mêmes et ont été décrits comme agents anti-hypertenseurs ou comme intermédiaires de synthèse.

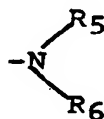
Ils sont notamment décrits dans les brevets américains US-P-3 464 987 et 4 287 338; ou cités dans la littérature technique (Chem. Pharm. Bull. 29 (I), 98-104 (1981)).

Les composés nouveaux qui constituent un autre objet de l'invention, répondent à la formule (I') suivante :



dans laquelle X, Y, R₂, R₁ ont les mêmes significations que celles indiquées dans la formule (I) ci-dessus, sous réserve que :

1°) lorsque X désigne



dans laquelle R₅ et R₆ ont la même signification indiquée dans la formule (I);

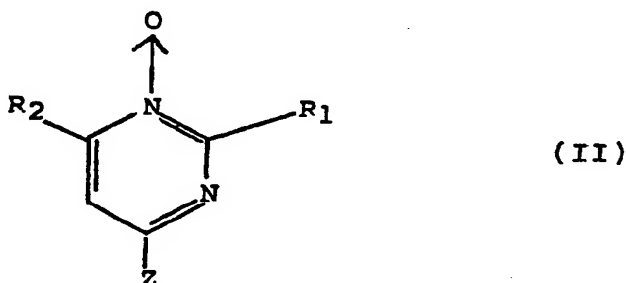
- si Y désigne O, R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle linéaire saturé en C₁-C₈;

- si Y désigne OSO₃⁻, R₂ ne désigne pas NH₂;

2°) lorsque X désigne OR₃, dans laquelle R₃ a la même signification que celle indiquée ci-dessus, si Y désigne O, R₂ désigne le groupe NHR₃ tel que défini ci-dessus.

Les composés nouveaux de formule (I') peuvent se trouver sous forme de sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

Les composés conformes à la présente invention répondant à la formule générale (I), sont obtenus à partir d'un dérivé du pyrimidine oxyde-3 substitué en position 6, de formule suivante (II) :



dans laquelle :

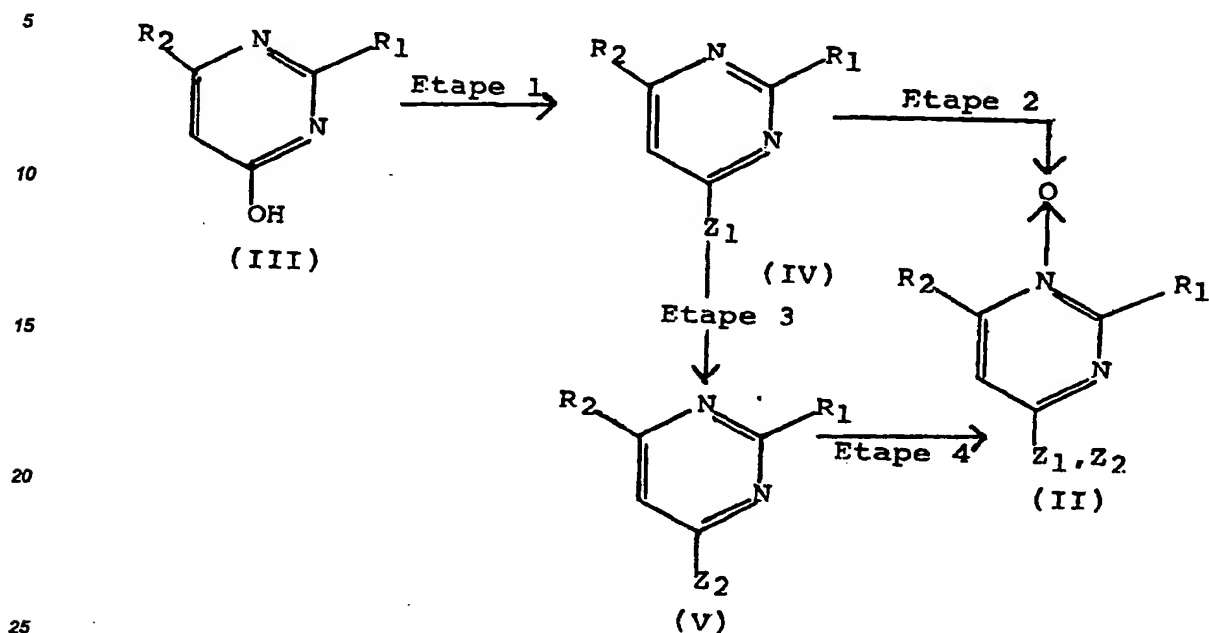
R₁ désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈;

R₂ désigne un groupe amino ou un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈;

Z désigne un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome, un groupement sulfonate tel que tosylate, brosylate ou mésylate ou un groupement phénoxy substitué par des groupes électro-attracteurs comme

les atomes d'halogène ou des groupements nitro.

Les composés de formule (II), suivant la nature du groupe Z, peuvent être synthétisés selon le schéma réactionnel suivant :



Etape 1 :

Les composés de formule (III) hydroxylés en position 6 sont transformés en leurs dérivés halogénés ou sulfonates de formule (IV) dans laquelle Z₁ désigne un atome d'halogène ou un groupement sulfonate.

Les méthodes d'halogénéation sont classiques et décrites dans la littérature technique (JERRY MARCH, Advanced Organic Chemistry, 3ème édition, page 593); l'agent halogénant le plus utilisé est un oxyhalogénure de phosphore tel que l'oxychlorure de phosphore pour la chloruration.

Les méthodes de sulfonation utilisées sont classiques et décrites dans la littérature technique (JERRY MARCH, Advanced Organic Chemistry, 3ème édition, page 444). Elles consistent à faire réagir un halogénure d'acide sulfonique, en présence de base, sur les composés de formule (III).

Etape 2 :

Tes composés de formule (IV) sont facilement oxydés en position para du groupement Z₁ par action d'un peracide organique tel que l'acide métachloroperbenzoïque, en présence d'un solvant protique ou aprotique tel que le dichlorométhane.

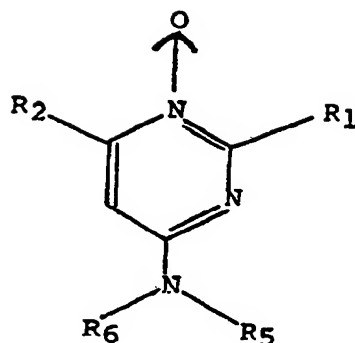
Etape 3 :

Les composés (IV) peuvent être substitués par des groupes phénoxy Z₂ portant des groupes électro-attracteurs, selon les méthodes classiques décrites dans la littérature, notamment le brevet français n° 1 513 739 (en particulier dans le cas où R₂ désigne NH₂).

Etape 4 :

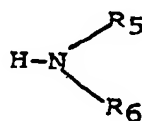
Les composés (V) résultant de l'étape 3 sont oxydés en position para du groupement Z₂ par action d'un peracide organique, selon les méthodes décrites dans le brevet français n° 1 513 739.

Les composés particuliers, selon l'invention, répondant à la formule (IA) :



(IA)

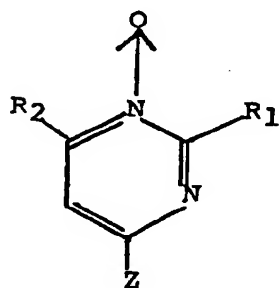
dans laquelle R₁, R₂, R₅, R₆ ont les significations indiquées dans la formule générale (I) ci-dessus, sont obtenus en faisant réagir une amine



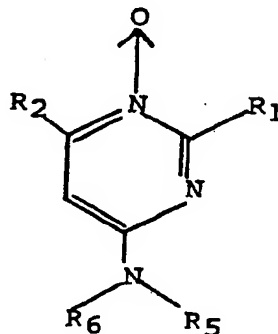
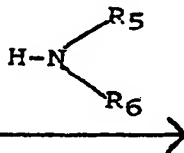
sur les composés de formule (II).

On procède en présence d'un solvant qui peut être un alcool, de préférence l'éthanol, or de l'amine servant de réactif et à la fois de solvant, à une température comprise entre 20 et 150°C, suivant les procédés décrits dans les brevets américains 3 644 364 et 3 464 987 où Z désigne un groupe phénoxy.

La préparation de ces composés peut être représentée par le schéma suivant :



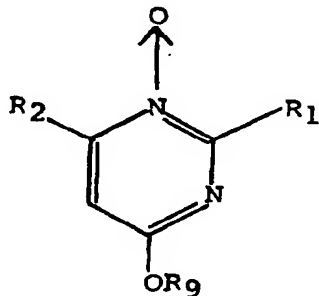
(II)



(IA)

SCHEMA A

Les composés particuliers, selon l'invention, de formule (IB) :

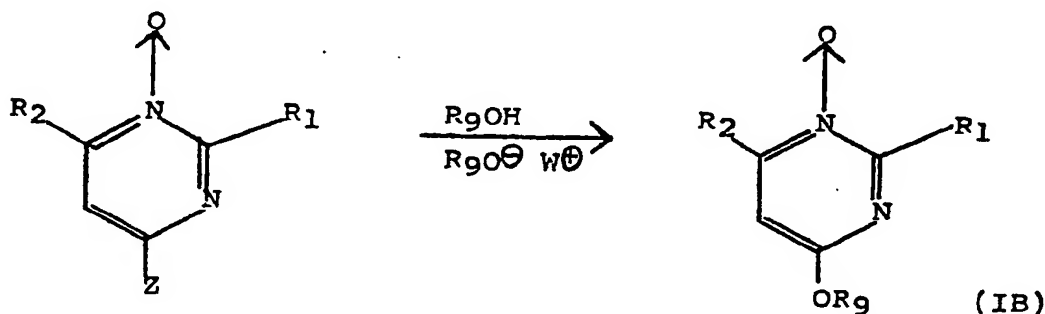


(IB)

sont obtenus en faisant réagir une solution de l'alcoolate $R_9O^\ominus W^\oplus$ dans laquelle R_9 a la même signification indiquée dans la formule (I) et W désigne un métal alcalin tel que le sodium, le potassium ou le lithium, dans l'alcool correspondant, sur les composés de formule (II), dans laquelle Z désigne le chlore ou le brome ou un groupement phénoxy substitué par des groupes électro-attracteurs.

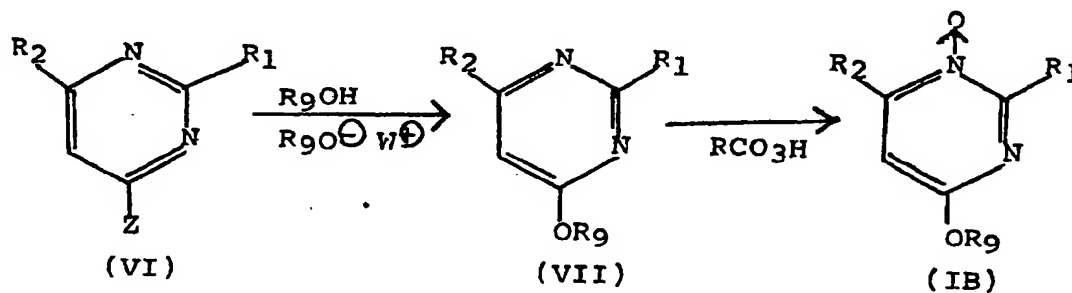
On applique la méthode de Williamson telle que décrite dans le brevet européen EP-57546 à une température comprise entre 40 et 100°C.

La préparation de ces composés peut être représentée par le schéma suivant :



SCHEMA B₁

Les composés de formule (IB) peuvent être obtenus suivant un autre procédé représenté par le schéma suivant :

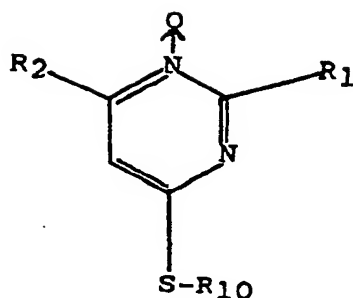


SCHEMA B₂

Ce procédé consiste à effectuer une réaction de Williamson sur le composé de formule (VI), dans laquelle R_1 , R_2 et Z ont les mêmes significations indiquées dans la formule (II), pour obtenir un dérivé alcoylé en position 6 de formule (VII). Ce dernier est ensuite oxydé sélectivement en position 3 par un peracide organique doux tel que l'acide métachloroperbenzoïque ou le monoperphthalate de magnésium.

Les composés de formule (IB) sont, d'une manière générale, plus accessibles par la voie du procédé B₂, en particulier pour le branchement d'alcoolates stériquement encombrés en position 6, tels que l'isopropylate.

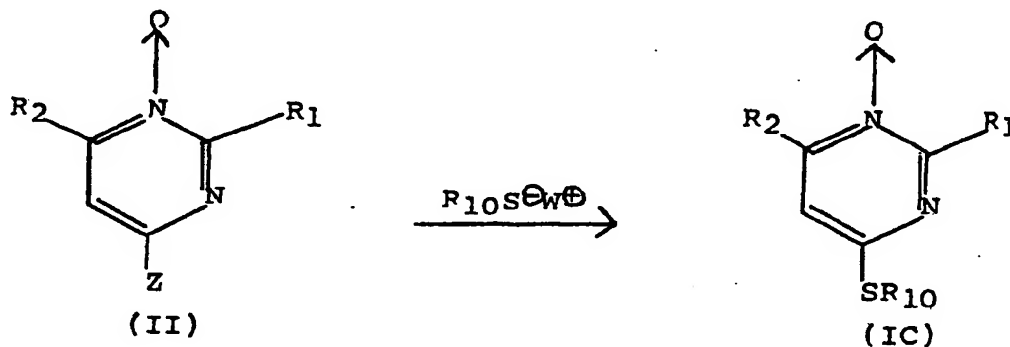
Les composés particuliers, selon l'invention, répondant à la formule (IC) :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_{10} ont les significations indiquées précédemment, sont obtenus en faisant réagir sur les composés de formule (II) un thiolate de formule $R_{10}S^{\ominus}W^{\oplus}$, dans laquelle R_{10} et W^{\oplus} ont les mêmes significations que précédemment, en présence d'un solvant choisi parmi les éthers, de préférence le mono-ou diméthyléther de l'éthylèneglycol, à une température de l'ordre de 50 à 150°C.

On procède suivant les méthodes classiques de la littérature (D.J. Brown, *The Pyrimidines*, Vol.16, Supplément II, Chapitre VI, Section F).

La préparation de ces composés peut être représentée par le schéma C suivant :



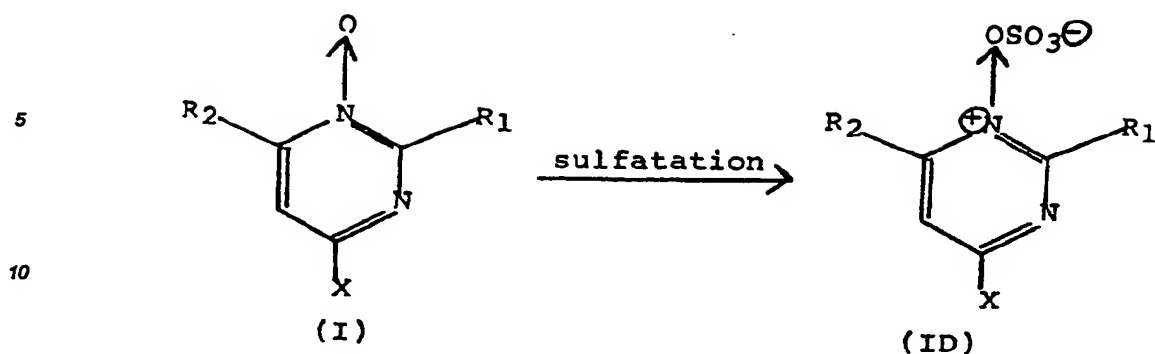
SCHEMA C .

Les composés particuliers, selon l'invention, de formule (I), dans laquelle on désigne un atome d'oxygène, obtenus selon les différents procédés décrits précédemment, peuvent être transformés en leurs homologues O-sulfates de formule (ID) définie ci-après, par sulfatation chimique, selon les méthodes classiques décrites dans la littérature (J. Med. Chem., 1983, 26, p. 1791-1793).

On utilise comme réactif de sulfatation les complexes de trioxyde de soufre-pyridine, de trioxyde de soufre-triéthylamine ou de trioxyde de soufre-éthyl diisopropylamine.

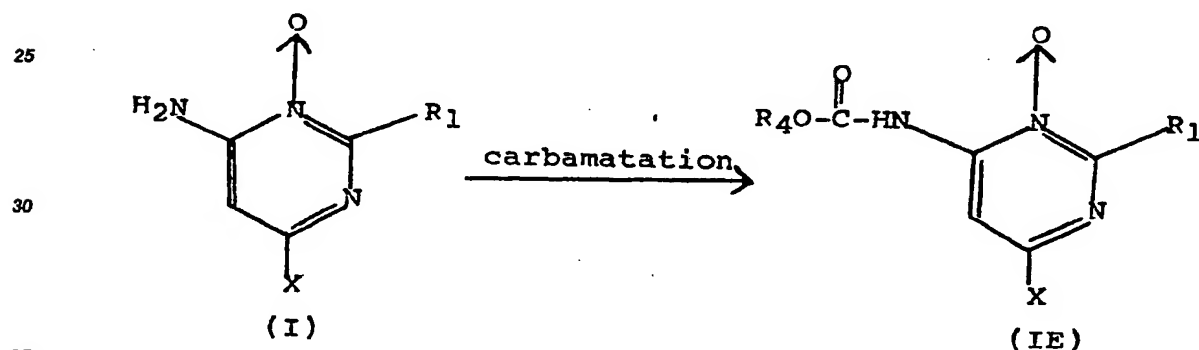
Les solvants utilisés sont de préférence le diméthylformamide, l'acétonitrile, le chloroforme ou leurs mélanges binaires. La température est de l'ordre de 0 à 25°C et le temps de réaction varie entre 1 heure et 24 heures.

La préparation des composés de formule (ID) ainsi obtenue peut être représentée par le schéma suivant :

SCHEMA D

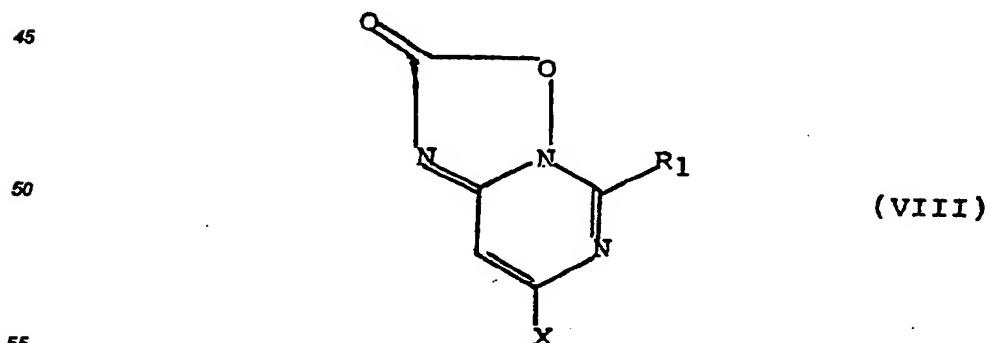
15 Les composés de formule générale (I), selon l'invention, dans laquelle Y désigne un atome d'oxygène et R₂ le groupe amino -NH₂, peuvent être transformés en leurs homologues carbamates de formule (IE) telle que définie ci-dessus.

20 Les composés (IE) sont préparés selon les méthodes classiques de la littérature (J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ème édition, p. 370) par action d'un chloroformate d'alkyle en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine, comme représenté par le schéma suivant :

SCHEMA E

35 Les composés de formule (IE) sont facilement hydrolysables en milieu potasse alcoolique, et peuvent redonner naissance à leurs précurseurs de formule (I), dans laquelle Y désigne un atome d'oxygène et R₂ un groupe amino -NH₂.

40 Les composés de formule (IE), conformes à l'invention, peuvent constituer des intermédiaires pour la synthèse des oxadiazolopyrimidinones ayant la formule (VIII) définie ci-dessous :



dans laquelle R₁ et X ont la signification indiquée dans la formule générale (I).

Les composés (VIII) sont obtenus par cyclisation-élimination interne des dérivés carbamates de formule

(IE), selon les méthodes décrites dans la littérature (J. C. MULLER, Helvetica Chimica Acta, Vol. 66, 1983, p. 669-672).

Les composés de formule (VIII) et leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement et pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et constituent un autre objet de l'invention. Ils peuvent recevoir des applications diverses et notamment dans l'utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et la stimulation de leur repousse.

Les compositions conformes à la présente invention, contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, peuvent être appliquées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment en application topique. Elles sont destinées pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et notamment de la pelade, de l'alopecie ainsi que des dermatites desquamantes et la stimulation de leur repousse.

Ces compositions peuvent comporter, à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la substance active.

Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés selon l'invention sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition d'acides.

La concentration de ces composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, et leurs dérivés; la thioxolone.

Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que les composés suivants :

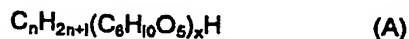
- les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C₁-C₈ et notamment le nicotinate de méthyle ou le nicotinate de benzyle;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique;
- les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinolique appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou la vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinolate de zinc;
- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;
- les agents antagonistes de calcium, tels que plus particulièrement la cinnarizine et le diltiazem;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le Diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7 2H benzothiadiazine 1,2,4-dioxyde-1,1; la Spiroxazone ou 7-(acétylthio)-4', 5'-dihydrospiro [androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et linolénique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou la trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque-5,8,11,14 ou eicosatriénoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tensio-actifs dont notamment ceux choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera les polyhydroxypropyléthers décrits notamment dans les bre-

vets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C_8-C_9)phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :



5 dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL® par la Société MIRANOL.

10 Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther d'alkylèneglycol, en particulier d'alkyle en C_1-C_4 , d'alkylène en C_1-C_4 glycol ou de dialkylèneglycol, de préférence de dialkylène en C_1-C_4 glycol, d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant plus particulièrement les monoéthyléthers de l'éthylène glycol, le monométhyléther du propylèneglycol, le monométhyléther du diéthylèneglycol.

15 Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane ou les dérivés de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxyéthylacrylates ou méthacrylates ou des supports essentiellement aqueux épaissis en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la Société GOODRICH.

20 Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

25 Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C_1-C_4 comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertiobutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'alkylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol, le monométhyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

30 Les milieux physiologiquement acceptables peuvent être épaissis à l'aide d'agents épaississants habituellement utilisés en cosmétique ou pharmacie, et on peut plus particulièrement citer les hétérobiopolysaccharides tels que la gomme de xanthane, les sclérogucanes, les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, les polymères acryliques, réticulés ou non.

35 Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

40 Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition contenant les composés de formule (I) définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

45 Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, des dermatites desquamantes.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

60

EXEMPLES DE PREPARATIONEXEMPLE I5 Méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.1ère partie :10 Préparation de la méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine.

Dans 720 ml d'oxychlorure de phosphore, on ajoute peu à peu, sous bonne agitation, 150 g (1,2 moles) de méthyl-2 amino-4 hydroxy-6 pyrimidine anhydre. On porte au reflux léger pendant 5 heures. On obtient une solution jaune. Après refroidissement à 20°C, on essore le précipité formé. En évaporant presque à sec le filtrat, on récupère un résidu huileux. On coule ce résidu huileux, peu à peu, sur 500 g de glace, sous agitation et en refroidissant le réceptacle dans la glace. Dans la solution obtenue après un certain temps, on introduit, peu à peu, le précipité. L'addition est exothermique et il faut bien refroidir dans un bain de glace. La dissolution est totale. On refroidit la solution à 0°C et on alcalinise à pH 8 par addition d'ammoniaque à 20% (850 ml). La formation devient très épaisse. On essore, lave sur le filtre avec 100 ml de solution aqueuse à 10% de chlorure de sodium, puis avec 200 ml d'eau. On obtient 144,2 g de produit brut que l'on recristallise dans l'acétonitrile. On récupère 97 g (0,676 moles) de produit pur de point de fusion = 191°C. Le rendement en produit recristallisé est de 56,3%.

Analyse élémentaire pour $C_5H_6N_3Cl$; PM = 143,5

25

	C	H	N	Cl
Calculé	41,81	4,18	29,27	24,74
Trouvé	41,70	4,25	29,39	24,64

30

Les spectres de masse et de RMN ^{13}C sont conformes à la structure attendue.

2ème partie :

35

Préparation du méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3.

On dissout partiellement 50,23 g (0,35 moles) de méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine dans 700 ml de méthanol. On refroidit à 0°C et sous bonne agitation, on introduit, par petites fractions, 131,7 g (0,42 moles) d'acide m-chloroperbenzoïque à environ 55%, de façon que la température reste inférieure à 5°C. Après la fin d'introduction, on maintient encore 3 heures en dessous de 5°C puis on laisse revenir à température ambiante. Après 4 heures à 20°C, il ne reste plus que des traces de produit initial. On abandonne au freezing pour la nuit. Le lendemain, on essore, lave le précipité avec 30 ml de méthanol froid. On le reprend sous agitation dans 120 ml de méthanol glacé. On essore, sèche. On obtient 27,4 g de produit pur de point de fusion = 191°C.

On récupère un 2ème jet en concentrant les eaux-mères méthanoliques à environ 200 ml. On essore le précipité, on le lave avec 10 ml de méthanol froid, puis on le reprend dans 250 ml d'éther éthylique sous agitation pour éliminer l'acide m-chlorobenzoïque qu'il contient, et enfin dans 25 ml de méthanol froid. On récupère ainsi 5,43 g de produit pur de point de fusion = 191°C. Le rendement global est de 58,8%.

50 Analyse élémentaire pour $C_5H_6N_3OCl$; PM = 159,5.

	C	H	N	O	Cl
Calculé avec					
0,5 m H ₂ O	35,61	4,15	24,92	14,24	21,07
Trouvé	35,15	4,26	24,82	14,88	20,80

55

Les spectres de masse et de RMN ^{13}C sont conformes à la structure attendue.

3ème partie :

5 Préparation du méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.

On porte, au reflux léger, pendant 4 heures 30 minutes, sous agitation et sous azote, une solution de 44 g (0,261 moles) de Méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 dans 352 ml de pipéridine. On obtient une suspension jaune. On refroidit dans un bain de glace sel, on essore, lave le précipité sur le filtre avec 30 ml de pipéridine, puis avec de l'éther éthylique. On le reprend ensuite, sous agitation, deux fois dans 150 ml d'eau glacée. On essore, sèche sous vide à température ambiante. On obtient 42 g de produit sous forme de monohydrate. On le recristallise dans de l'acétonitrile avec 3% d'eau. On récupère, après séchage à 80°C, 37,8 g (0,181 moles) de produit pur anhydre de point de fusion = 200°-200,5°C. Le rendement est de 69,6%.

15 Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$; PM = 208.

		C	H	N	O
20	Calculé	57,69	7,69	26,92	7,69
	Trouvé	57,60	7,79	26,93	7,89

Les spectres de masse et de RMN ^{13}C sont conformes à la structure attendue.

25 EXEMPLE 2

Méthyl-2 amino-4 diméthylamino-6 pyrimidine oxyde-3.

30 MODE OPERATOIRE :

Dans un tricol de 50 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on place 2 g ($1,254 \cdot 10^{-2}$ moles) de méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, préparée suivant la partie 2 de l'exemple 1, en suspension dans 20 ml d'une solution éthanolique de diméthylamine à 33%. On agite le milieu réactionnel pendant 6 heures à 30°C. On refroidit à 5°C puis on ajoute .50 ml de potasse alcoolique à 10%. On agite pendant 1 heure. On filtre sur un verre fritté préalablement rempli de silice. La solution obtenue est évaporée à sec. Le précipité est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau (99,5-0,5). Masse obtenue : 1,56 g.

Rendement : 74%

PF : 215°C

40 Analyse élémentaire pour $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$; PM = 168.

		C	H	N	O
45	Calculé avec				
	0,2 moles d'eau	48,95	7,22	32,63	11,18
	Trouvé	48,99	7,15	32,69	10,95

50 Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 3**Méthyl-2 amino-4 diéthylamino-6 pyrimidine oxyde-3.****5 MODE OPERATOIRE :**

Dans un tricol de 50 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et d'une entrée d'argon, on place 3 g ($1,88.10^{-2}$ moles) de méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, préparée suivant la partie 2 de l'exemple 1, en suspension dans 30 ml de diéthylamine. On agite le milieu réactionnel sous atmosphère d'argon pendant 4 jours à 55°C. On évapore à sec le milieu réactionnel puis on chromatographie le résidu sur gel de silice en utilisant un gradient d'élution acétate d'éthyle/méthanol. Après évaporation, on obtient un produit brut solide qui est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau (99,5-0,5).

Rendement : 15%.

PF : 143°C

15 Analyse élémentaire pour $C_9H_{16}N_4O$; PM = 196.

	C	H	N	O
20 Calculé avec				
0,22 moles d'eau	54,00	8,22	28,00	9,77
Trouvé	54,03	8,21	28,08	9,52

25 Les spectres RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 4**30 Méthyl-2 amino-4 morpholino-6 pyrimidine oxyde-3.**

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3, avec la morpholine.

Température : 90°C

Temps : 4 heures 30 minutes.

35 Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (99-1).

Rendement : 23%.

PF : 203°C.

40 Analyse élémentaire pour $C_9H_{14}N_4O_2$; PM = 210.

	C	H	N	O
45 Calculé avec				
0,44 moles d'eau	49,54	6,82	25,69	17,94
Trouvé	49,60	6,74	25,86	18,15

50 Les spectres RMN ¹H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 5**Méthyl-2 amino-4 (N-méthylpipérazino)-6 pyrimidine oxyde-3.**

55 Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3, avec la N-méthylpipérazine.

Température : 70°C

Temps : 3 heures 30 minutes.

Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (97-3).

Rendement : 35%.

PF : 200°C.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{17}N_5O$; PM = 223.

	C	H	N	O
Calculé pour				
0,05 moles d'eau	53,59	7,64	31,26	7,50
Trouvé	53,59	7,66	31,43	7,29

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.EXEMPLE 6Méthyl-2 amino-4 (n-butylamino)-6 pyrimidine oxyde-3.MODE OPERATOIRE :

Dans un tricol de 50 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et d'une entrée d'argon, on place 3 g ($1,88 \cdot 10^{-2}$ moles) de méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 préparé suivant la partie 2 de l'exemple 1, et 7,53 g (4 eq) de bicarbonate de potassium en suspension dans 30 ml d'éthanol. On agite le milieu réactionnel sous atmosphère d'argon et on introduit 3,7 ml (2 eq) de butylamine. On chauffe à reflux de l'éthanol pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis est repris par 20 ml d'eau. On refroidit à 0°C et on filtre sur verre fritté. On obtient 2,6 g de produit brut. Le précipité est dissous dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol (80-20). On ajoute 2 g de silice par gramme de produit et on agite pendant 30 minutes. On filtre et on évapore à sec le filtrat. Le précipité est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau (70-30).

Rendement : 21%.

PF : 222°C.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{16}N_4O$; PM = 196.

	C	H	N	O
Théorie	55,10	8,16	28,57	8,16
Trouvé	55,08	8,21	28,54	8,35

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.EXEMPLE 7Méthyl-2 amino-4 benzylamino-6 pyrimidine oxyde-3.

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 6, avec la benzylamine.

Température : reflux de l'éthanol.

Temps : 27 heures 30 minutes.

Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (97-3).

Rendement : 21%

PF : 210°C.

Analyse élémentaire pour $C_{12}H_{14}N_4O$: PM = 230.

	C	H	N	O
Théorie	62,60	6,09	24,34	6,95
Trouvé	62,47	6,12	24,48	7,00

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 8

Méthyl-2 amino-4 anilino-6 pyrimidine oxyde-3.

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 6, avec l'aniline.

Température : reflux de l'éthanol.

Temps : 3 jours 18 heures.

Recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau (99-1).

Rendement : 14%.

PF : 241°C.

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{12}N_4O$: PM = 216.

	C	H	N	O
Calculé pour				
0,2 moles d'eau	60,10	5,64	25,50	8,74
Trouvé	60,06	5,75	25,47	8,44

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 9

Méthyl-2 Amino-4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3.

MODE OPERATOIRE :

Dans un tricol de 100 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et d'une entrée d'argon, on dissout 0,48 g de sodium dans 45 ml d'éthanol. On ajoute 3 g ($1,88 \cdot 10^{-2}$ moles) de méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, préparé suivant la partie 2 de l'exemple 1, et on porte le milieu réactionnel à reflux pendant 25 heures 30 minutes. On évapore à sec le mélange hétérogène. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant un gradient d'élution avec acétate d'éthyleméthanol. Après évaporation, on obtient un produit brut solide qui est recristallisé dans l'acétonitrile.

Rendement : 23%.

Pt : 157°C.

Analyse élémentaire pour $C_7H_{11}N_3O_2$: PM = 169.

	C	H	N	O
Théorie	49,70	6,51	24,85	18,93
Trouvé	49,64	6,57	24,95	18,94

Les spectres RM-N ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE IO

5 Méthyl-2 amino-4 (diméthyl-2,4 phényl)oxy-6 pyrimidine oxyde-3.

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 9, avec le diméthyl-2,4 phénol.

Température : 75°C .

Temps : 24 heures.

10 Recristallisation dans l'acétonitrile.

Rendement : 37%.

PF : 159°C .

15 Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: PM = 245.

	C	H	N	O
Théorie	63,67	6,12	17,14	13,06
20 Trouvé	63,52	6,17	17,18	13,30

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

25 EXEMPLE II

Méthyl-2 amino-4 (méthyl-1)éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3

1ère partie :

30

Préparation de la méthyl-2 amino-4 (méthyl-1)éthoxy-6 pyrimidine.

MODE OPERATOIRE :

35

Dans un tricol de 250 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une entrée d'argon et d'une agitation magnétique, on dissout 1,8 g de sodium dans 150 ml d'isopropanol. On ajoute 10 g ($6,97 \cdot 10^{-2}$ moles) de méthyl-2 amino-4 chloro-6 pyrimidine, préparée suivant la partie I de l'exemple I, et on porte le milieu réactionnel à reflux et sous argon pendant 24 heures. On évapore à sec le mélange hétérogène. Le résidu solide est dissous dans un minimum d'acétate d'éthyle puis est filtré sur un verre fritté préalablement rempli de silice. Le filtrat est

40

ensuite évaporé à sec. Le précipité est repris dans de l'éther de pétrole glacé. On obtient 5,1 g.

Rendement : 44%.

PF : 106°C .

45

Analyse élémentaire pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$; PM = 167.

	C	H	N	O
Calculé pour				
50 0,08 moles d'eau	56,97	7,81	24,92	10,28
Trouvé	57,04	7,86	25,04	10,20

Les spectres RMN ^1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

55

2ème partie :Préparation de la méthyl-2 amino-4(méthyl-l)éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3.5 MODE OPERATOIRE :

Dans un tricol de 50 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, et d'une agitation magnétique, on place 2 g ($1,2 \cdot 10^{-2}$ moles) de méthyl-2 amino-4(méthyl-l)éthoxy-6 pyrimidine en suspension dans 30 ml d'éthanol. On refroidit à 0°C et on ajoute par petites spatulées de l'acide métachloroperbenzoïque (2 éq). On agite pendant 10 4 heures entre 0 et 5°C. Le milieu réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant un gradient d'éluion avec acétate d'éthyle-méthanol. Après évaporation, on obtient un produit brut solide qui est recristallisé dans du toluène.

Rendement : 65%.

PF : 140°C.

15 Analyse élémentaire pour $C_8H_{13}N_3O_2$; PM = 183.

	C	H	N	O
20 Calculé pour				
0,2 moles d'eau	51,44	7,18	22,51	18,86
Trouvé	51,51	7,30	22,62	18,45

25 Les spectres RMN 1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 1230 Méthyl-2 amino-4 butoxy-6 pyrimidine oxyde-3.1ère partie :Préparation de la méthyl-2 amino-4 butoxy-6 pyrimidine.

35 Suivant le mode opératoire décrit dans la partie I de l'exemple II, avec le butanol.

Température : 90°C.

Temps : 3 heures.

Recristallisation dans un mélange éther de pétrole-acétone.

40 Rendement : 69%.

PF : 92°C.

45 Analyse élémentaire pour $C_9H_{15}N_3O$; PM = 181.

	C	H	N	O
Théorie	59,67	8,29	23,20	8,84
50 Trouvé	59,94	8,31	23,29	9,02

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

2ème partie :55 Préparation de la méthyl-2 amino-4 butoxy-6 pyrimidine oxyde-3.

Suivant le mode opératoire décrit dans la partie 2 de l'exemple II, avec la méthyl-2 amino-4 butoxy-6 pyri-

midine.

Température : 0-10°C.

Temps : 6 heures.

Recristallisation dans le cyclohexane.

Rendement : 46%.

PF : 94°C.

Analyse élémentaire pour $C_9H_{15}N_3O_2$; PM = 197.

	C	H	N	O
Calculé pour				
0,4 moles d'eau	52,88	7,74	20,56	18,80
Trouvé	52,83	8,00	20,61	18,77

Les spectres RMN 1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 13

Méthyl-2 éthoxycarbonylamino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.

MODE OPERATOIRE :

Dans un tricol de 50 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et d'une ampoule à addition, on place 2 g ($9,6 \cdot 10^{-3}$ moles) de méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 en suspension dans 20 ml de dichlorométhane préalablement séché sur tamis moléculaire. On ajoute 1,1 équivalent de triéthylamine, soit 1,5 ml. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C et on additionne goutte à goutte 1,1 équivalent de chloroformate d'éthyle, soit 1 ml. On laisse revenir à température ambiante (20°C) et on agite pendant 4 heures. On ajoute 10 ml d'eau au milieu réactionnel. La phase organique est extraite par :

- 10 ml d'acide chlorhydrique 1%.
- 10 ml d'une solution de carbonate de sodium 1%.
- 2 x 10 ml d'eau.

puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration sur papier, la solution est évaporée. On obtient un précipité blanc. Masse obtenue = 1,8 g. Ce précipité est recristallisé dans 9 ml d'eau. Masse obtenue : 1,4 g.

Rendement : 52%.

PF : 134°C.

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{20}N_4O_3$: PM = 280.

	C	H	N	O
Théorie	55,71	7,14	20,00	17,14
Trouvé	55,75	7,21	20,16	17,34

Les spectres RMN 1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 14

Sel interne de l'hydroxyde du méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 sulfoxy-3 pyrimidinium.

1ère méthode :

A une solution de 3,42 ml (0,02 moles) de N,N-diisopropyléthylamine dans 25 ml de chloroforme refroidie dans la glace, est ajouté, sous agitation, 0,666 ml (0,01 moles) d'acide chlorosulfonique. Après une attente de

30 minutes, on ajoute 1,04 g (0,005 moles) de méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 préparé selon l'exemple 1, et l'on maintient pendant 4 heures 30 minutes à 15°-20°C sous azote. Le solvant est évaporé. Le résidu, repris dans un peu d'eau, laisse cristalliser un produit blanc que l'on filtre. Après recristallisation dans un mélange DMF-eau, on obtient 1,3 g de sel interne pur qui se décompose à 235°C. Le rendement est de 90,2%.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{16}N_4O_4S$; PM = 288.

	C	H	N	O	S
Calculé	41,66	5,55	19,45	22,22	11,11
Trouvé	41,49	5,59	19,46	22,11	11,08

Les spectres de masse et RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

2ème méthode :

Dans une suspension de 1,04 g (0,005 moles) de méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 dans 15 ml de DMF, est ajouté sous agitation 3,18 g (0,02 moles) de complexe de trioxyde de soufre-pyridine. On maintient pendant 6 heures à température ambiante. On dilue la solution obtenue par 60 g d'eau glacée. On filtre le précipité blanc obtenu et on le lave à l'eau glacée. Après recristallisation dans un mélange DMF-eau, on obtient 1,1 g de sel interne pur qui se décompose à 235°C. Le rendement est de 76,4%.

EXEMPLE 15

Sel interne de l'hydroxyde du méthyl-2 amino-4 diméthyl-amino-6 sulfoxy-3 pyrimidinium.

A une solution de 0,72 ml (0,0042 moles) de N,N-diisopropyléthylamine dans 12 ml d'un mélange chloroforme-diméthylformamide 1-1, refroidie dans la glace, est ajouté, sous agitation, 0,133 ml (0,002 moles) d'acide chlorosulfonique. Après attente de 30 minutes, on ajoute 0,168 g (0,001 moles) de méthyl-2 amino-4 diméthyl-amino-6 pyrimidine oxyde-3, préparé selon l'exemple 2 et l'on maintient pendant 7 heures entre 5° et 10°C sous azote. Le solvant est évaporé. Le résidu, repris dans un peu d'eau, laisse cristalliser un produit blanc que l'on filtre. Après recristallisation dans un mélange DMF-eau, on obtient 0,11 g de sel interne pur qui se décompose à 226°C. Le rendement est de 44,3%.

Analyse élémentaire pour $C_7H_{12}N_4O_4S$; PM = 248.

	C	H	N	O	S
Calculé	33,87	4,84	22,58	25,81	12,90
Trouvé	33,90	4,90	22,67	26,00	12,84

Les spectres de masse et RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 16Diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.5 1ère partie :Préparation de la diméthyl-2,4 chloro-6 pyrimidine.MODE OPERATOIRE :

10

Dans un tricol de 250 ml, muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on introduit 20 g ($16,1 \cdot 10^{-2}$ moles) de diméthyl-2,4 hydroxy-6 pyrimidine en suspension dans 150 ml d'oxychlorure de phosphore. On chauffe à 90°C pendant 1 heure 1/2. Le milieu est ensuite refroidi puis évaporé à sec. Le résidu qui cristallise à température ambiante est ajouté, par petites portions, à un mélange binaire, constitué de dichlorométhane (200 ml) et d'ammoniaque à 10% (300 ml), préalablement refroidi à -5°C dans un bain glacé contenant du chlorure de sodium. La mixture est agitée pendant 1/2 heure à froid puis la phase organique est décantée, lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le liquide jaune obtenu est filtré sur un verre fritté rempli de silice avec le système éluant dichlorométhane-méthanol (99/1); les fractions pures recueillies sont vaporées. On obtient 16,4 g d'un liquide incolore à odeur persistante et qui cristallise au réfrigérateur.

20

Rendement : 71%.

25

Analyse élémentaire pour $C_6H_7ClN_2$; PM = 142,5.

30

	C	H	N	Cl
Calculé	50,53	4,91	19,65	24,91
Trouvé	50,61	4,88	19,55	24,94

Les spectres RMN 1H , ^{13}C , et de masse sont conformes à la structure attendue.

35

2ème partie :Préparation de la diméthyl-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3.

40

Dans un tricol de 500 ml, muni d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on solubilise 20 g ($14,03 \cdot 10^{-2}$ moles) de diméthyl-2,4 chloro-6 pyrimidine dans 300 ml de dichlorométhane. On refroidit à 5°C puis on ajoute, par portions solides, 65,3 g d'acide métachloroperbenzoïque à 55%, soit environ 1,5 équivalent. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 24 heures à température ambiante (25°C) puis filtré sur fritté 3. Le filtrat est lavé par 150 ml d'une solution aqueuse de soude à 6% puis par 2 x 50 ml d'eau pour revenir à neutralité. Il est ensuite séché sur sulfate de sodium puis filtré sur papier et évaporé. La masse brute est recristallisée dans le n-hexane.

45

Masse obtenue : 10,89 g.

Rendement : 49%.

PF : 100°C.

50

Analyse élémentaire pour $C_6H_7N_2OCl$; PM = 158.

55

	C	H	N	O	Cl
Calculé avec					
0,8 mole H_2O	45,00	4,48	17,50	10,93	22,18
Trouvé	45,07	4,42	17,59	10,97	22,15

Le spectre RMN ^{13}C et le spectre de masse sont conformes à la structure attendue.

3ème partie :Préparation de la diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3.

Dans un tricol de 250 ml, muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on introduit 100 ml de pipéridine puis on additionne, par portions solides, 13,5 g ($8,51 \cdot 10^{-2}$ moles) de diméthyl-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, de telle sorte que l'exotherme ne se développe pas au-delà de 60°C. On laisse ensuite revenir le milieu réactionnel à température ambiante; le chlorhydrate de pipéridinium est alors éliminé de la mixture par filtration et le filtrat est évaporé à sec. L'huile brute obtenue cristallise rapidement à l'ambiante. La masse cristalline est dissoute dans un minimum d'éthanol puis addition d'éther éthylique, à froid, jusqu'à précipitation. On agite pendant 1/2 heure puis on filtre le précipité et on l'essore. Une filtration finale sur gel de silice avec le système éluant dichlorométhane 90-méthanol 10 permet l'obtention de cristaux blancs.

Masse obtenue : 6,5 g.

Rendement : 37%.

PF : 137°C.

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{17}N_3O$; PM = 207.

	C	H	N	O
Calculé avec				
0,1 mole H_2O	63,21	8,23	20,11	8,52
Trouvé	63,19	8,20	20,01	8,57

Les spectres RMN 1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 17Sel interne de l'hydroxyde du diméthyl-2,4 pipéridino-6 sulfoxy-3 pyrimidinium.

Suivant le mode opératoire de la 1ère méthode décrite à l'exemple 14, avec 1,035 g de diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 préparé selon l'exemple 16.

Le temps de réaction est de 2 heures 30 minutes et la température est maintenue entre 0°C et 5°C. Le produit obtenu, recristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau se décompose à 202°C.

Le rendement est de 69,6%.

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{13}N_3O_4S$; PM = 287.

	C	H	N	O	S
Calculé avec					
0,16 m H_2O	45,53	5,97	14,49	22,96	11,04
Trouvé	45,60	5,98	14,41	22,96	11,10

Les spectres de masse et de RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE 18Diméthyl-2,4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3.MODE OPERATOIRE :

Dans un tricol de 50 ml, muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et d'une entrée d'argon, on dissout 0,32 g (1,1 éq) de sodium dans 30 ml d'éthanol absolu. On ajoute 2 g ($0,0126$ moles) de diméthyl-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, préparé suivant la partie 2 de l'exemple 16, et on laisse agiter à tempéra-

ture ambiante pendant 2 heures 15 minutes. On neutralise le milieu réactionnel avec de l'éthanol chlorhydrique. On évapore à sec. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-méthanol. Après évaporation, on obtient un produit brut solide qui est recristallisé dans l'hexane.

Rendement : 81%.

PF : 101°C.

Analyse élémentaire pour $C_8H_{12}N_2O_2$; PM = 168.

	C	H	N	O
Théorie	57,14	7,14	16,67	19,05
Trouvé	57,09	7,20	16,57	19,01

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE COMPOSITION 1

On prépare la composition suivante :

- Diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3			5,0 g
- Propylèneglycol	22,8 g	}	95,0 g
- Alcool éthylique	55,1 g		
- Eau	qsp 100,0 g		

Cette composition se présente sous forme d'une lotion.

1 à 2 g de cette composition sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu, éventuellement accompagné d'un massage pour favoriser sa pénétration, à raison d'une à deux applications par jour, pendant trois mois de traitement.

EXEMPLE DE COMPOSITION 2

On prépare la composition suivante :

- Méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3			8,5 g
- Propylèneglycol	22,8 g	}	91,5 g
- Alcool éthylique	55,1 g		
- Eau	qsp 100,0 g		

Cette composition se présente sous forme d'une lotion.

EXEMPLE DE COMPOSITION 3

On prépare une lotion de composition suivante :

- Méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3		6,0 g
- Alcool éthylique	50,0 g	94,0 g
- Eau	qsp 100,0 g	

1 à 2 ml de ces lotions sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu; ces applications, éventuellement accompagnées par un massage pour favoriser la pénétration, étant effectuées une ou deux fois par jour.

EXEMPLE DE COMPOSITION 4

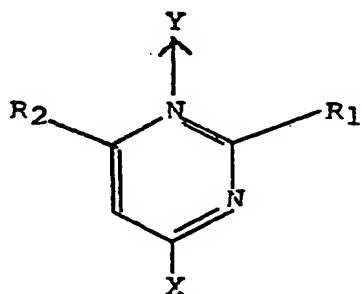
On prépare la composition suivante :

- Méthyl-2 amino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3		4,0 g
- Propylèneglycol	6,45 g	96,0 g
- Ethanol absolu	qsp 100,0 g	

Cette composition se présente sous forme d'une lotion.

Revendications

- Composition destinée à être utilisée pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule suivante (I) :



(I)

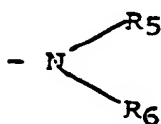
dans laquelle :

R₁ désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈;

R₂ désigne un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈, ou un groupement -NHR₃ dans lequel R₃ désigne un atome d'hydrogène ou le groupe -COOR₄, R₄ représentant un radical alkyle linéaire en C₁-C₄;

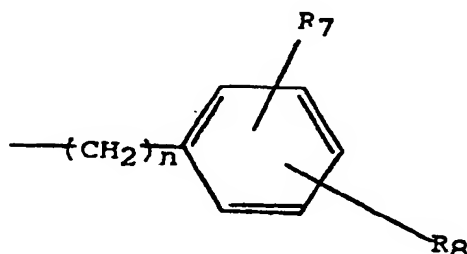
X désigne :

1) un groupement



dans lequel :

R₅ et R₆, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe alcényle linéaire en C₂-C₁₂, un groupe cycloalkyle en C₃-C₁₀ ou un groupe aryle ou aralkyle répondant à la formule :



où

n vaut 0 à 4; et

R₇ et/ou R₈, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou alcoxy inférieur en C₁-C₆ ou un radical trifluorométhyle;

R₅ et R₆ peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle saturé ou insaturé choisi parmi les groupes suivants : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydropyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, alkyl-4 pipérazino, morpholino, thiamorpholino;

(ii) un groupement -OR₉, dans lequel R₉ désigne un radical alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical alcényle en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un radical alkyle en C₁-C₆, un radical alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle;

(iii) un groupement -SR₁₀ dans lequel R₁₀ a la même signification que R₉ défini ci-dessus;

Y désigne un atome d'oxygène ou un groupement -OSO₃⁻;

ou ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est choisi parmi ceux pour lesquels :

R₁ et R₂ désignent un radical méthyle et X désigne le groupe pipéridino; ou bien

R₁ désigne méthyle et R₂ désigne -NHR₃, dans lequel R₃ a la même signification indiquée dans la revendication 1, et X désigne diméthylamino, diéthylamino, n-butylamino, pipéridino, morpholino, méthyl-4 pipérazino, benzylamino ou anilino.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est choisi parmi ceux pour lesquels :

R₁ et R₂ désignent méthyle et X représente le groupe éthoxy; ou bien

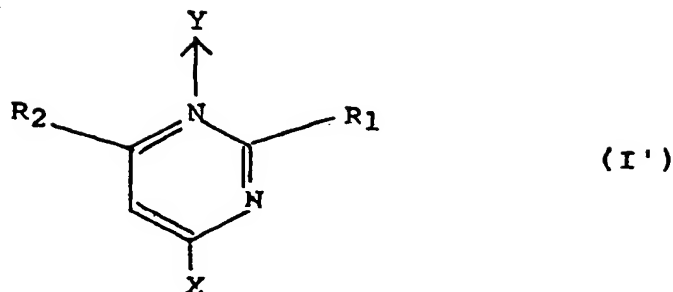
R₁ désigne méthyle et R₂ désigne -NHR₃, dans lequel R₃ a la même signification mentionnée dans la formule (I) et X désigne le groupe éthoxy, butoxy, méthyl-1 éthyloxy ou diméthyl-2,4 phényloxy.

4. Composition pharmaceutique ou cosmétique, destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, de

dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

- 5 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est présent dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 10 7. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 4, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, à une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids.
- 15 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre des agents hydratants et des agents antiséborrhéiques.
- 20 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant encore l'activité des composés de formule (I) au niveau de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux.
- 25 10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents améliorant encore l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents anti-androgènes, des capteurs de radicaux OH.
- 30 11. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le diazoxide, la spiroxazone, les phospholipides, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés, les acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques, leurs esters, les lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, les caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïques-5,8,11, 14, et eicosatriénoïques-5,8,11, leurs esters et amides.
- 35 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non-ioniques et amphotères.
- 40 13. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 12, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvant(s) organique(s) ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.
- 45 14. Composition selon la revendication 13, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylène glycols et les alkyléthers de mono- et de dialkylène glycol.
- 50 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 14, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants.
- 55 16. Composé, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule suivante :



dans laquelle :

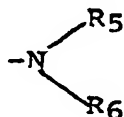
R₁ désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈;

R₂ désigne un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈, un groupement -NHR₃ dans lequel R₃ désigne un atome d'hydrogène ou le groupe -COOR₄ où R₄ représente un radical alkyle linéaire en C₁-C₄;

Y désigne un atome d'oxygène ou le groupement OSO₃⁻;

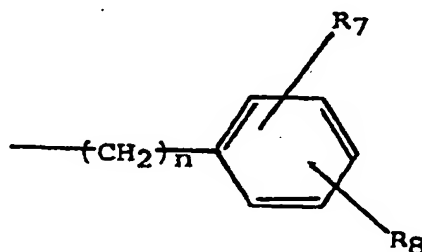
X désigne :

(i) un groupement



dans lequel :

R₅ et R₆, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe alcényle linéaire en C₁-C₁₂, un groupe cycloalkyle en C₃-C₁₀ ou un groupe aryle ou aralkyle répondant à la formule :



où

n vaut 0 à 4;

R₇ et/ou R₈, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou alcoxy inférieur en C₁-C₆ ou un radical trifluorométhyle;

R₅ et R₆ peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle saturé ou insaturé choisi parmi les groupes suivants : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydropyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, alkyl-4 pipérazino, morpholino, thiamorpholino; sous réserve que :

- lorsque Y désigne un atome d'oxygène, R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle linéaire saturé en C₁-C₈ et ne désignent pas simultanément le radical méthyle lorsque X désigne diméthylamino ;

- lorsque Y désigne le groupe OSO₃⁻, R₂ ne désigne pas -NH₂;

(ii) un groupement -OR₉, dans lequel R₉ désigne un radical alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical alcényle en C₂-C₁₂, un radical cycloalkyle en C₃-C₁₀, un radical aralkyle en C₇-C₁₂, sous réserve que :

- lorsque Y désigne un atome d'oxygène, R₂ désigne un groupement -NHR₃ tel que défini ci-dessus;

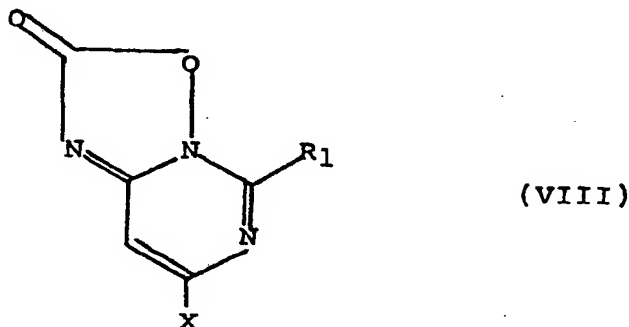
(iii) un groupe -SR₁₀ dans lequel R₁₀ a la même signification que R₉,

ainsi que ses sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

17. Composé selon la revendication 16, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

- le méthyl-2 amino-4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le méthyl-2 amino-4 (diméthyl-2,4 phényl)oxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le méthyl-2 amino-4 (méthyl-1)éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le méthyl-2 amino-4 butoxy-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le méthyl-2 éthoxycarbonylamino-4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le diméthyl-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3 ;
- le sel interne de l'hydroxyde de diméthyl-2,4 pipéridino-6 sulfoxy-3 pyrimidinium.

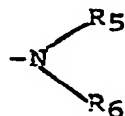
18. Composé, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule suivante :



dans laquelle R_1 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire en C_1-C_8 ;

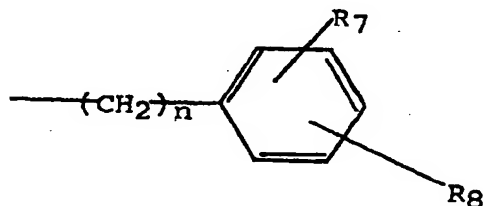
X désigne :

(i) un groupement



dans lequel :

R_5 et R_6 , identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_{12} , linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe alcényle linéaire en C_2-C_{12} , un groupe cycloalkyle en C_3-C_{10} ou un groupe aryle ou aralkyle répondant à la formule :



où

n vaut 0 à 4;

R_7 et/ou R_8 , indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou alcoxy inférieur en C_1-C_6 ou un radical trifluorométhyle;

R_5 et R_6 peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle saturé ou insaturé, choisi parmi les groupes suivants : aziridino, azétidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, heptaméthylèneimino, octaméthylèneimino, tétrahydropyridino, dihydropyridino, pyrrole, pyrazole, imidazole, triazole, alkyl-4 pipérazino, morpholino, thiamorpholino;

(ii) un groupement $-OR_9$ dans lequel R_9 désigne un radical alkyle en C_1-C_{12} , linéaire ou ramifié, pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical alcényle en C_2-C_{12} , un radical

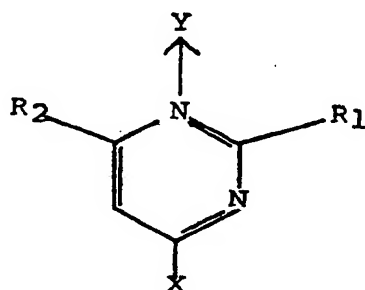
cycloalkyle en C_3-C_{10} , un radical aralkyle en C_7-C_{12} , un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements qui, indépendamment l'un de l'autre, désignent un radical alkyle en C_1-C_6 , un radical alcoxy en C_1-C_6 , un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle;

(iii) un groupement $-SR_0$ dans lequel R_0 a la même signification que R_6 indiqué ci-dessus,

ainsi que ses sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

19. Composition pharmaceutique ou cosmétique destinée à être utilisée en application topique pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (VIII) définie dans la revendication 17.

20. Utilisation des composés répondant à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle R_1 , R_2 , X et Y ont la signification indiquée dans la revendication 1, ou de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de l'alopecie, de la pelade, de la chute des cheveux et des dermatites desquamantes.

21. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique une composition telle que définie dans les revendications 1 à 15 et 18.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 1372

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 356 271 (L'OREAL) * Page 2, ligne 1 - page 8, ligne 16; revendications *	1,4-16, 18-21	A 61 K 7/06 A 61 K 31/505 C 07 D 239/34
A	WO-A-8 604 231 (THE UPJOHN CO.) * Revendications *	1,4,5, 16,20, 21	C 07 D 239/38 C 07 D 239/42 C 07 D 239/46 C 07 D 239/48
A	US-A-4 885 296 (MANOURY et al.) * Revendications *	1,4,5, 16,20, 21	C 07 D 498/04
A	GB-A-1 143 167 (UCB S.A.) * Revendications *	1,4,5, 16	
A	EP-A-0 015 365 (BAYER AG) * Revendication 2 *	16	
P,A	EP-A-0 384 370 (HOECHST AG) * Page 7, ligne 20; page 8, ligne 15; revendications 1,5 *	16	
A	EP-A-0 303 871 (L'OREAL) * Pages 25-26: "Exemples de formation"; revendications *	18-21	
A	WO-A-8 504 577 (G. BAZZANO) * Revendication 3 *	18-21	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lien de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 19-07-1991	Examinateur COUCKUYT P.J.R.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 (03.82) (P0402)